



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ Off nl gungsschrift  
⑩ DE 197 47 600 A 1

⑤① Int. Cl.<sup>6</sup>:  
C 07 D 311/72  
C 08 F 120/36  
A 61 K 31/355  
A 61 K 7/48

②① Aktenzeichen: 197 47 600.7  
②② Anmeldetag: 28. 10. 97  
④③ Offenlegungstag: 14. 1. 99

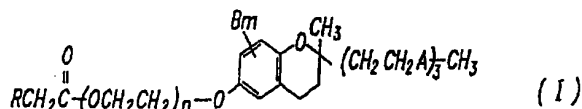
DE 197 47 600 A 1

③⑩ Unionspriorität:  
97-32412 12. 07. 97 KR  
⑦① Anmelder:  
Pacific Corp., Seoul/Soul, KR  
⑦④ Vertreter:  
Sparing, R., Dipl.-Wirtschaftsing., Pat.-Anw., 40211  
Düsseldorf

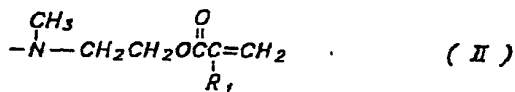
⑦② Erfinder:  
Kim, Young Dae, Soul/Seoul, KR; Lee, Jung No,  
Kumpo, KR; Kim, Won Chae, Yongin, KR; Kim,  
Young Hyun, Seoul/Soul, KR; Kim, Min Ki,  
Seoul/Soul, KR; Ku, Myoung Su, Seoul/Soul, KR;  
Cho, Iw Han, Seoul/Soul, KR

⑤④ Nichtionische Vitamin E-Derivate und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie hieraus hergestellte polymere amphiphile Vesikel

⑤⑦ Die Erfindung offenbart nichtionische Vitamin E- oder polyethoxylierte Vitamin E-Derivate, dargestellt durch die folgende Formel (I), und ein Verfahren zur Herstellung derselben, und hieraus hergestellte polymere amphiphile Vesikel:



bei der  
n eine ganze Zahl von 0 bis 30, einschließlich, ist;  
A -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)- oder -CH=C(CH<sub>3</sub>)- ist;  
B -CH<sub>3</sub> an der 5-, 7- oder 8-Position ist;  
m 1, 2 oder 3 ist; und  
R ein Acrylat- oder Methacrylat-Derivatrest ist, dargestellt durch die folgende Formel (II):



bei der  
R<sub>1</sub> H oder CH<sub>3</sub> ist.

DE 197 47 600 A 1

Die Erfindung betrifft nichtionische Vitamin E-Derivate, die in der Lage sind, polymere amphiphile Vesikel zu bilden, sowie ein Verfahren zu deren Herstellung. Spezieller betrifft die Erfindung nichtionische Vitamin E- oder polyethoxylierte Vitamin E-Derivate, die in der Lage sind, polymere amphiphile Vesikel zu bilden, die eine ausgezeichnete thermodynamische Stabilität, Kompatibilität mit dem lebenden Körper und eine physiologische Aktivität wie antioxidations- bzw. oxidationshemmende Wirkung aufweisen, sowie ein Verfahren für deren Herstellung und hieraus hergestellte polymere amphiphile Vesikel.

Divers ölige Materialien wie Triglyzeride, Fettsäureester oder Paraffine sind in der Praxis als Weichmacher für kosmetische Zwecke und Hautcremes für externe Anwendungen verwendet worden, um das Verdampfen von Feuchtigkeit aus der Haut zu unterbinden. Jedoch erfordern die Kosmetika oder Hautsalben, die diese öligen Materialien enthalten, ferner den Einsatz eines oberflächenaktiven Mittels, einem sogenannten Surfactant oder Oberflächenagens, um deren mäßige Kompatibilität mit Wasser oder mit mit Wasser mischbaren Komponenten zu kompensieren, die als Basiskomponente für Kosmetika und Hautsalben bzw. -cremes verwendet werden.

Ein Oberflächenagens ist ein amphiphiles oder amphiphates Molekül, das sowohl eine lyophobe Gruppe als auch eine lyophile Gruppe aufweist. Ferner umfaßt es eine lange Alkylkette mit polaren Gruppen. Auch zeigt ein Oberflächenagens eine Oberflächenaktivität in Lösungen und bildet Molekül- oder Ionenaggregate, die als Miscellen bezeichnet werden, wenn die Konzentration des gelösten Oberflächenagens in der Lösung einen kritischen Wert übersteigt, die sogenannte kritische Miscellen-Konzentration. Die Miscellen haben eine sphärische, zylindrische oder flache Form und können wasserunlösliche Materialien in der wäßrigen Lösung solubilisieren.

Daneben gibt es zahlreiche natürliche amphiphile biologische Verbindungen wie Glycolipide, Proteine, Phospholipide, Saponine und Gallensäure. Diese Verbindungen werden aufgrund ihrer Herkunft und Oberflächenaktivitätseigenschaften als "bio-Oberflächenagens" bezeichnet. Wegen ihrer Oberflächenaktivität können sie leicht in Wasser und den anderen wäßrigen Lösungen gelöst werden, so daß sie ihre physiologischen Aktivitäten wirksam entfalten können und die Absorption anderer Materialien erleichtern. Insbesondere sind Phospholipide Komponenten der Membranlipide und können leicht Liposomen bilden, da sie eine hydrophobe Gruppe aufweisen, die aus zwei aliphatischen Ketten besteht. Auch haben sie eine ausgezeichnete Sicherheit und Feuchtigkeit zurückhaltende Aktivität, da es sich um konstituierende Komponenten biologischer Zellen handelt. Jedoch können Phospholipide aufgrund der Doppelbindungen im Molekül unter Bildung von Peroxiden leicht oxidiert werden und hierdurch Schädigungen der Zelle bewirken. Demzufolge können sie den Alterungsprozeß fördern.

Daher hat es ausführliche Studien und Diskussionen bezüglich der Entwicklung eines neuen Materials gegeben, das in der Lage ist, den durch die Phospholipide geschaffenen Liposomen vergleichbare Vesikel zu bilden.

Da oberflächenaktive Mittel eine vesikelbildende Eigenschaft nur dann aufweisen können, wenn sie zwei Alkylketten und ausgeglichene hydrophobe und hydrophile Eigenschaften haben, wurde die Forschung nach Oberflächenagenten auf die Entwicklung synthetischer amphiphiler Zusammensetzungen konzentriert.

Im Jahre 1975 berichteten J. M. Gebicki und M. Ilicks erstmals über die Bildung einer Doppelschicht-Membranstruktur der durch die Verwendung synthetischer amphiphiler Materialien gebildeter Vesikel. Diese Doppelschicht-Membranstruktur wurde durch Schütteln eines dünnen Films von Ölsäure und Linolensäure in einem wäßrigen Puffer gebildet. Jedoch ist diese geschlossene Membranstruktur aus einer Doppelschicht nur in einem pH-Bereich von ca. 6 bis 8 stabil und kann nicht beispielsweise durch Zentrifugieren konzentriert werden.

Hiernach haben Kunitake et al. über Vesikel berichtet, die durch Dispersion von Dialkyldimethylammonium- und Dihexadecylsulfat-Ionen durch Ultraschallbehandlung gebildet wurden. Die erhaltenen Vesikel sind über den pH-Bereich stabil. Jedoch haben diese Vesikel aus synthetischen Oberflächenagenten eine schwache thermodynamische Stabilität und können leicht agglomerieren und dann während einer längeren Lagerzeit ausfallen. Dies schränkt die Anwendung der Vesikel aus synthetischen Oberflächenagenten ein.

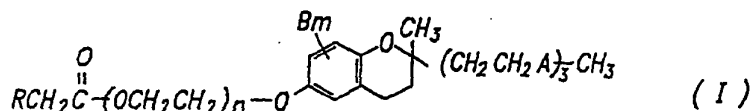
Kürzlich wurde die Polymerisation von Vesikeln vorgeschlagen, um die Stabilität der synthetischen Vesikel zu verbessern. Ferner wurde auch von der "Ploysoap" berichtet, die ein polymerisiertes amphiphiles Molekül ist, das eine einzige Alkylkette aufweist.

Daher wurden von den Erfindern der vorliegenden Erfindung ausführliche Studien durchgeführt, um neue polymere amphiphile Vesikel zu entwickeln. Die Studien erfolgten aufgrund der Erkenntnis, daß die Vitamin E- oder polyethoxylierten Vitamin E-Derivate eine ausgezeichnete Kompatibilität in dem lebenden Körper, oberflächenaktive Eigenschaften, oxidationshemmende Wirkung wie Schutzwirkung gegen Oxidation oder UV in der Haut oder Haaren, und entzündungshemmende Wirkung aufweisen und zugleich ausreichend hydrophob sind und Orientierungseigenschaften aufweisen, um als hydrophobe Gruppe zur Bildung von Vesikeln zu dienen. Als Ergebnis wurden kationische Vitamin E- oder polyethoxylierte Vitamin E-Derivate vorgeschlagen, die erhalten wurden durch Einführen einer kationischen Gruppe von quaternärem Stickstoff in Vitamin E oder polyethoxyliertem Vitamin E, sowie hieraus hergestellte polymere amphiphile Vesikel. Wie erwartet weisen die vorgeschlagenen kationischen Vitamin E- oder polyethoxylierten Vitamin E-Derivate eine ausgezeichnete Fähigkeit zur Bildung von Vesikeln auf. Aufgrund ihrer kationischen Eigenschaft weisen sie jedoch eine ungünstige Kompatibilität mit anionischen oder amphiphaten Komponenten in dem Organismus auf. Auf der Grundlage dieses Fehlschlags wurden wieder nichtionische Vitamin E- oder polyethoxylierte Vitamin E-Derivate vorgeschlagen, die erhalten wurden durch Einführen von Acrylat-, Methacrylat- oder Crotonat-Derivaten in Vitamin E oder polyethoxyliertes Vitamin E, und hieraus hergestellte polymere amphiphile Vesikel. Jedoch mangelt es den nichtionischen Derivaten an oxidationshemmender Wirkung zur Vermeidung der Oxidation physiologisch wirkender Materialien.

Unter diesen Umständen haben die Erfinder der vorliegenden Erfindung zur Schaffung einer Lösung für das obige Problem Forschungen betrieben. Als Ergebnis fanden sie, daß nichtionische polymere amphiphile Vesikel durch Steuerung der Reaktionstemperatur und der Menge an Reagenzien bei der Einführung von Allyl-Derivaten, enthaltend eine Amino-Gruppe, in Vitamin E- oder polyethoxylierte Vitamin E-Derivate erhalten werden können. Es wurde bewiesen, daß die vorgeschlagenen nichtionischen Vesikel eine ausgezeichnete thermodynamische Stabilität, Kompatibilität im Organis-

mus und eine physiologische Aktivität wie oxidationshemmende Wirkung aufweisen.

Es ist die Aufgabe der Erfindung, nichtionische Vitamin E- oder polyethoxyliertes Vitamin E-Derivate bereitzustellen, dargestellt durch die folgende Formel (I):



bei der

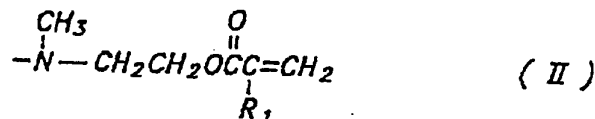
n eine ganze Zahl zwischen 0 und 30, einschließlich, ist;

A -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)- oder -CH=C(CH<sub>3</sub>)- ist;

B -CH<sub>3</sub> an der 5-, 7- oder 8- Position ist;

m 1, 2 oder 3 ist; und

R ein Acrylat- oder Methacrylat-Derivatrest ist, dargestellt durch die folgende Formel (II):

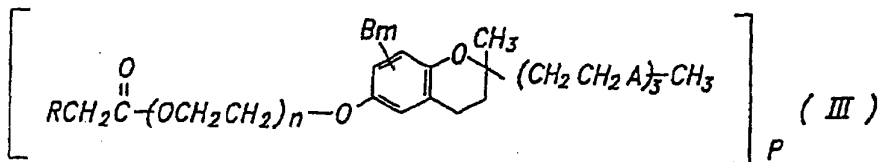


bei der

R<sub>1</sub> H oder CH<sub>3</sub> ist.

Ein weiteres Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren für die Zubereitung der durch die Formel (I) dargestellten nichtionischen Vitamin E- oder polyethoxylierten Vitamin E-Derivate bereitzustellen.

Ein weiteres Ziel der Erfindung ist es, durch die folgende Formel (III) dargestellte polymere amphiphile Vesikel bereitzustellen, die eine ausgezeichnete thermodynamische Stabilität, Kompatibilität mit dem lebenden Körper (Organismus) und eine physiologische Aktivität wie eine oxidationshemmende Wirkung zeigen:



bei der

n, A, B, m und R dieselbe Bedeutung wie oben haben; und

P einen Polymerisationsgrad angibt, dargestellt durch eine ganze Zahl zwischen 10 und 1000.

Die vorstehend genannten Stoffe bzw. Vesikel lassen sich vorteilhaft als Wirkstoffe bzw. als Wirkstoffe für die angegebenen Zwecke und mit den angegebenen Wirkungen verwenden, insbesondere für medizinische und kosmetische Zwecke und mit den genannten verbesserten Wirkungen wie langsames Altern der Haut, oxidationshemmende Wirkung, entzündungshemmende Wirkung, Vermeidung von Schädigungen der Zellen des Organismus sowie physiologische Aktivität.

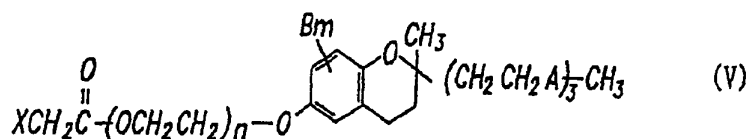
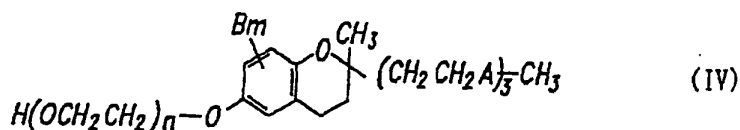
Weitere vorteilhafte Ziele und Merkmale der Erfindung sind der nachfolgenden Beschreibung sowie den Unteransprüchen zu entnehmen.

Die Erfindung wird nachstehend näher erläutert.

Der hier verwendete Begriff "Vesikel" meint eine sehr kleine Zelle, die durch synthetische Oberflächenagentien gebildet ist und hat dieselbe Bedeutung wie ein durch die Phospholipide gebildetes Liposom. Der hier verwendete Begriff "polymere Vesikel" meint ein durch das Polymerisieren des vorbezeichneten Oberflächenagens gebildetes Vesikel.

Das erfindungsgemäße Verfahren für die Herstellung von nichtionischen Vitamin E- oder polyethoxylierten Vitamin E-Derivaten umfaßt die Schritte

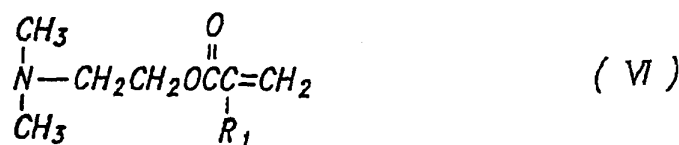
(a) Umsetzen der durch die folgende Formel (IV) dargestellten Vitamin E- oder polyethoxylierten Vitamin E-Derivats mit Halogenessigsäure oder Halogenessigsäureanhydrid zu Vitamin E-Halogenacetat- oder polyethoxyliertem Vitamin E-Halogenacetat-Derivaten, dargestellt durch die folgende Formel (V):



bei der

A, B, n und m dieselbe Bedeutung haben wie oben definiert; und  
X F, Cl, Br oder I ist; und

(b) Umsetzen der Vitamin E-Halogenacetat- oder polyethoxylierten Vitamin E-Halogenacetat-Derivate der Formel (V) aus Schrift (a) mit Acrylat- oder Methacrylat-Derivaten, dargestellt durch die folgende Formel (VI), in einem Molverhältnis von 1 : 1,5 oder darüber in einem aprotischen Lösemittel bei einer Temperatur von ca. 100°C bis ca. 200°C:



bei der

R<sub>1</sub> dieselbe Bedeutung hat wie oben definiert.

Nachstehend wird zur näheren Erläuterung der oben unter A angeführten Summenformel jeweils eine Strukturformel angegeben:



Das in dem vorstehenden Verfahren eingesetzte Vitamin E kann synthetisches oder natürliches Vitamin E enthalten, beispielsweise gewonnen aus Pflanzensamen. Synthetisches Vitamin E kann ohne Beschränkung hierauf dl- $\alpha$ -Tocopherol, dl- $\beta$ -Tocopherol, dl- $\gamma$ -Tocopherol und dl- $\delta$ -Tocopherol enthalten.

Ferner können vorzugsweise polyethoxylierte Vitamin E-Derivate mit darin enthaltenen 1–30 Ethylenoxid Molen unter Berücksichtigung der Löslichkeit polymerer amphiphiler Vesikel in Wasser und der Fluidität und Kristallinität für eine regelmäßige Anordnung verwendet werden.

Es ist bevorzugt, die Verbindung (V) mit der Verbindung (VI) in einem Molverhältnis von 1 : 1,5 oder darüber umzusetzen. Die überschüssige Menge der Verbindung (VI) kann die nucleophile Substitution in dem Schritt (b) beschleunigen. Um ferner diese Substitution zu erleichtern, kann die Reaktion vorzugsweise in einem aprotischen Lösungsmittel durchgeführt werden. Beispiele für aprotische Lösungsmittel umfassen, ohne Beschränkung hierauf, Dioxan, Dimethylformamid (DMF) und Tetrahydrofuran (THF).

Es ist ferner wichtig, die Reaktion aus Schritt (b) bei einer Temperatur zwischen ca. 100°C und ca. 200°C und vorzugsweise bei Temperaturen zwischen ca. 120°C und ca. 170°C durchzuführen.

Die polymeren amphiphilen Vesikel gemäß Formel (III) können erhalten werden durch Dispergieren der erfindungsgemäßen nichtionischen Vitamin E-Derivate oder vorzugsweise durch Ultraschallbehandlung und anschließend, falls bevorzugt, gefolgt durch die Polymerisation des nichtionischen Vitamin E-Derivats.

Die Polymerisation des nichtionischen Vitamin E-Derivats kann mit einem freien Radikalinitiator bei einer Temperatur von ca. 50°C bis ca. 80°C oder durch Ultraviolett-Bestrahlung ausgeführt werden.

Der in dieser Polymerisation eingesetzte freie Radikalinitiator kann, ohne Beschränkung hierauf, Kaliumpersulfat (K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>), Wasserstoffperoxid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), Azobisisobutyronitril (AIBN) und Azobis(4-cyanovaleinsäure) umfassen.

Die durch das vorstehende Verfahren bereitgestellte Verbindung (I) weist eine kombinierte Struktur auf aus einer hydrophoben Gruppe aus Vitamin E- oder polyethoxyliertes Vitamin E-Derivaten und einer ternären Aminogruppe für die Polymerisation. Aufgrund dieser Struktur kann die Verbindung (I) durch Ultraschall-Dispersion, Zylinder-Einspritzung, etc. Vesikel bilden. Insbesondere die Verbindung (I) kann leicht durch radikalische Polymerisation oder Ultraviolettbestrahlung polymerisiert werden, da sie Doppelbindungen für die Polymerisation aufweist. Darüberhinaus sind die polymerisierten Vesikel stabiler als die monomeren Vesikel.

Wenn die erfindungsgemäßen polymeren amphiphilen Vesikel in Kosmetika oder pharmazeutische Zusammensetzungen eingearbeitet werden, zeigen sie eine gute Kompatibilität mit darin enthaltenen wasserlöslichen Wirkstoffen und können durch Erhöhen von deren Affinität zur Haut aufgrund ihrer Oberflächenaktivitäten und ihrer Fähigkeit zur Bil-

derung von Vesikeln die verschiedenen Aktivitäten der Bestandteile verbessern. Zusätzlich zeigen die erfindungsgemäßen polymeren amphiphilen Vesikel eine weiter verbesserte oxidationshemmende Wirkung und Feuchtigkeitsspeicherung verglichen mit Vitamin E. Diese verbesserte oxidationshemmende Wirkung kann wirkungsvoll die physiologisch aktiven Materialien und biologischen Membranen vor Oxidationen bewahren und hierdurch die Hautalterung verzögern. Ferner ermöglicht die bessere Feuchtigkeitsspeicherung eine effiziente Unterdrückung der Hautfaltenbildung, wodurch die Alterung der Haut verzögert wird.

Die Erfindung wird nachstehend unter Bezugnahme auf die folgenden Beispiele im einzelnen näher erläutert. Die nachfolgenden Beispiele sind im wesentlichen zur Veranschaulichung gewählt.

#### (1) Synthese von Vitamin E-Halogenacetat

##### Beispiel 1

##### Synthese von Vitamin E-Chloroacetat

10 g (23,2 mmol) synthetisches Vitamin E- (dl- $\alpha$ -Tocopherol) und 4,0 g (39,4 mmol) Triethylamin wurden in 70 ml Chloroform gelöst und zu dieser Lösung wurden tropfenweise 5,14 g (30,0 mmol) Chloressigsäureanhydrid unter Rühren im Eisbad gegeben. Nach der Zugabe wurde die Reaktion für 4 Stunden bei Raumtemperatur durchgeführt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit 50 ml Wasser, mit 100 ml 5%iger Natriumbikarbonat( $\text{NaHCO}_3$ )lösung und mit 50 ml Wasser in der genannten Reihenfolge gewaschen. Nach dem Waschen wurde die Mischung über Natriumsulfat ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) getrocknet und dann unter vermindertem Druck destilliert, um 9,5 g Vitamin E-Chloroacetat (Ausbeute: 84,0%) zu ergeben.

##### Beispiel 2

##### Synthese von Vitamin E-Bromoacetat

10 g (23,2 mmol) synthetisches Vitamin E- (dl- $\alpha$ -Tocopherol) und 3,0 g (29,7 mmol) Triethylamin wurden in 60 ml Chloroform gelöst und zu dieser Lösung wurden tropfenweise 4,5 g (28,7 mmol) Bromoacetylchlorid unter Rühren im Eisbad gegeben. Nach der Zugabe wurde die Reaktion für 3 Stunden bei Raumtemperatur durchgeführt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit 100 ml Wasser, mit 70 ml 5%iger Natriumbikarbonat( $\text{NaHCO}_3$ )lösung und mit 100 ml Wasser in der genannten Reihenfolge gewaschen. Nach dem Waschen wurde die Mischung über Natriumsulfat ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) getrocknet und dann unter vermindertem Druck destilliert, um 11,5 g Vitamin E-Bromoacetat (Ausbeute: 89,8%) zu ergeben.

##### Beispiel 3

##### Synthese von polyethoxyliertem Vitamin E-Chloroacetat

10 g (11,5 mmol) polyethoxyliertes Vitamin E ( $n = 10$ ) und 3,5 g (34,6 mmol) Triethylamin wurden in 60 ml Chloroform gelöst und zu dieser Lösung wurden tropfenweise 5,0 g (29,2 mmol) Chloressigsäureanhydrid unter Rühren im Eisbad gegeben. Nach der Zugabe wurde die Reaktion für 4 Stunden bei Raumtemperatur ausgeführt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit 110 ml Wasser, mit 70 ml 5%iger Natriumbikarbonat( $\text{NaHCO}_3$ )lösung und mit 110 ml Wasser in der genannten Reihenfolge gewaschen. Nach dem Waschen wurde die Mischung über Natriumsulfat ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) getrocknet und dann unter vermindertem Druck destilliert, um 11,2 g polyethoxyliertes Vitamin E-Chloroacetat (Ausbeute: 92,0%) zu ergeben.

#### (2) Synthese von nichtionischen Vitamin E-Derivaten

##### Beispiel 4

20,0 g (21,1 mmol) des in Beispiel 3 hergestellten polyethoxylierten Vitamin E-Chloroacetats ( $n = 10$ ) und 6,5 g (41,3 mmol) 2-(Dimethylamino)ethylmethacrylat wurden in wasserfreiem Dimethylformamid gelöst und bei 150°C während 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die resultierende Suspension wurde unter Vakuum erhitzt, um Lösungsmittel zu entfernen, und durch eine Kieselgel-Säule mit einem gemischten Lösungsmittel aus Hexan-Ethylacetat gereinigt, um 17,9 g nichtionisches Vitamin E-Derivat der Formel (I) zu ergeben (Ausbeute: 80,5%). Die Struktur des Produkts wurde durch  $^1\text{H}$  NMR und IR identifiziert.

$^1\text{H}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm), 6,10–5,54 (s, 2H), 4,42–3,61 (m, 42H), 3,40 (s, 2H), 2,94–2,88 (t, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,90–1,50 (m, 2H), 1,3–0,95 (m, 21H), 0,67–0,59 (m, 12H) IR(KBr): 2927(-C-H), 1759(-C=O), 1638(-C=C-), 1158(-C-O-)  $\text{cm}^{-1}$ .

##### Beispiel 5

10,0 g (19,6 mmol) des in Beispiel 1 hergestellten Vitamin E-Chloroacetats und 5,6 g (29,2 mmol) 2-(Dimethylamino)ethylmethacrylat wurden in wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und bei 125°C während 48 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die resultierende Suspension wurde unter Vakuum erhitzt, um Lösungsmittel zu entfernen und durch eine Kieselgel-Säule mit einem gemischten Lösungsmittel aus Hexan-Ethylacetat gereinigt, um 7,8 g nichtionische Vitamin E-Derivate der Formel (I) zu ergeben (Ausbeute: 66,1%).

## Beispiel 6

Die in Beispiel 15 beschriebene Vorgehensweise wurde befolgt durch Einsetzen von in Beispiel 2 hergestellten Vitamin E-Bromoacetat anstelle von Vitamin E-Chloroacetat, um nichtionische Vitamin E-Derivate der Formel (I) zu ergeben (Ausbeute: 71,6%).

## Beispiel 7

Die in Beispiel 5 beschriebene Vorgehensweise wurde befolgt durch Einsetzen von Vitamin E-Chloroacetat ( $n = 20$ ) anstelle von Vitamin E-Chloroacetat, um nichtionische Vitamin E-Derivate der Formel (I) zu ergeben (Ausbeute: 76,2%).

## Beispiel 8

10,0 g (19,6 mmol) des in Beispiel 1 hergestellten Vitamin E-Chloroacetats und 6,2 g (39,2 mmol) 2-(Dimethylamino)ethylacrylat wurden in wasserfreiem Dimethylformamid gelöst und bei 170°C während 48 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die resultierende Suspension wurde unter Vakuum erhitzt, um Lösungsmittel zu entfernen und durch eine Kieselgel-Säule mit einem gemischten Lösungsmittel aus Hexan-Ethylacetat gereinigt, um nichtionische Vitamin E-Derivate der Formel (I) zu ergeben (Ausbeute: 78,3%).

## Beispiel 9

Die in Beispiel 8 beschriebene Vorgehensweise wurde befolgt durch Einsetzen von in Beispiel 2 hergestelltem Vitamin E-Bromoacetat anstelle von Vitamin E-Chloroacetat, um nichtionische Vitamin E-Derivate der Formel (I) zu ergeben (Ausbeute: 45,0%).

## Beispiel 10

Die in Beispiel 8 beschriebene Vorgehensweise wurde befolgt durch Einsetzen von Tetrahydrofuran anstelle von wasserfreiem Dimethylformamid, um nichtionische Vitamin E-Derivate der Formel (I) zu ergeben (Ausbeute: 58,0%).

## (3) Synthese polymerer amphiphiler Vesikel

## Beispiel 11

## In Wasser polymerisierte polymere amphiphile Vesikel

0,2 g der in Beispiel 4 hergestellten nichtionischen Vitamin E-Derivate wurden in 50 ml entionisiertem Wasser ultrashalldispersiert. Anschließend wurde die Polymerisation in Gegenwart von 4 mg Kaliumpersulfat ( $K_2S_2O_8$ ) unter Rühren bei 65°C ausgeführt, um polymere amphiphile Tocopherol enthaltende Vesikel zu ergeben. Diese Polymerisation wurde unter Stickstoffatmosphäre ausgeführt, um Oxidation zu verhindern.

Die Polymerisation erfolgt sehr langsam, und es wird vermutet, daß dies auf die große Abmessung der hydrophoben Gruppe und hierdurch auf die schwach hydrophilen Eigenschaften zurückzuführen ist.

Die gebildeten polymeren amphiphilen Vesikel wurden mit Photomicrograph und TEM (JEOL TEM-100 cx) untersucht. Als Ergebnis zeigt sich, daß sie eine geschlossene ellipsoide Form mit einem kurzen Durchmesser von ca. 300–1200 Å und einem langen Durchmesser von ca. 600–2300 Å aufweisen.

## Beispiel 12

## In Ethanol polymerisierte polymere amphiphile Vesikel

0,2 g der in Beispiel 5 hergestellten nichtionischen Vitamin E-Derivate wurden in 50 ml 4%iger EthanolLösung dispergiert. Anschließend wurde die Polymerisation in Gegenwart von 2 mg Azobisisobutyronitril (AIBN) ausgeführt.

Diese Polymerisation wurde unter Erhitzen auf 80°C in Stickstoffatmosphäre ausgeführt, um Oxidation zu verhindern. Die gebildeten polymeren amphiphilen Vesikel wurden durch  $^1H$ -NMR,  $^{13}C$ -NMR( $CDCl_3$ ) und IR bestätigt.

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm), 6,10–5,54 (s, 2H), 4,334,27 (t, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,02–2,96 (t, 2H), 2,56 (s, 6H), 2,15 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,0 (s, 3H), 1,90–1,50 (m, 2H), 1,3–0,95 (m, 21H), 0,67–0,59 (m, 12H)  
 $^{13}C$ -NMR( $CDCl_3$ ):  $\delta$  169,6, 167,3 (C=O-);  $\delta$  149,5 (C=);  $\delta$  125,6 (=CH<sub>2</sub>);  $\delta$  75,1, 62,9, 58,2, 55,0 (sechsgliedriger Ketonring),  $\delta$  140,2, 136,2, 126,5, 124,8, 123,1, 117,4 (Benzol);  $\delta$  75,1, 62,9, 58,2, 55,0 ( $\alpha$ -Kohlenstoff Oxanring, N-CH<sub>2</sub>-C(=O)-, -N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-);  $\delta$  2,5, 29,4, 37,6, 37,5, 37,4, 37,3, 32,8, 32,7, 31,0, 27,9, 24,8, 24,5, 22,7, 22,6, 21,0, 20,6, 19,8, 19,7, 19,6, 19,5, 19,3, 13,1, 12,1, 11,8  
 IR(KBr): 2927(-C-H), 1759(-C=O), 1638(-C=C-), 1158(-C-O-)  $cm^{-1}$ .

## Experimentelles Beispiel 1

## Stabilität bei Erhitzen

Die in den Beispielen 11 und 12 hergestellten polymeren amphiphilen Vesikel waren bei Raumtemperatur über 8 Mo-

nate und länger stabil. Ferner waren Vesikel bei einer Temperaturbehandlung bis zu 45°C bei Raumtemperatur über 3 Monate und länger stabil.

### Experimentelles Beispiel 2

#### Oxidationshemmende Wirkung

Die oxidationshemmende Wirkung wurde für die in den Beispielen 4 und 5 hergestellten nichtionischen Vitamin E-Derivate und für die in den Beispielen 11 und 12 zubereiteten polymeren amphiphilen Vesikel gemäß der nachstehenden zwei Methoden beurteilt. Dieses Experiment wurde auch angewendet auf Vitamin E, Vitamin E-Acetat, Sojabohnen-Lecithin und Dipalmitoylphosphatidylcholin, um einen Vergleichsmaßstab für die Aktivitäten zu haben.

#### Experimentelles Beispiel 2-1

##### (Oxidationshemmende Wirkung unter Verwendung von DPPH)

Diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) ist bekannt als Radikalreaktionsinhibitor, der durch die Radikalreaktion stabilisiert wird. Auch hat es darüberhinaus eine chromophore Eigenschaft bei Verbindungen mit oxidationshemmender Wirkung. Daher wird diese Eigenschaft in diesem Experiment verwendet.

Ca. 50 ml DPPH wurden in das Reagenzglas gegeben. Proben wurden dann tropfenweise hinzugegeben. Nach der Zugabe wurde das Reagenzglas in einem konstanten Temperaturbad während 30 Minuten bei 37°C gehalten. Das Ausmaß an Farbentwicklung wurde durch UV-Spektrophotometrie gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

#### Experimentelles Beispiel 2-2

##### (Oxidationshemmende Wirkung unter Verwendung von Linolensäure)

Linolensäure wird aufgrund der darin enthaltenen Doppelbindung leicht zu einem Peroxid oxidiert. Daher wird diese Eigenschaft in diesem Experiment verwendet.

Die in diesem Experiment eingesetzte Vergleichslösung wurde hergestellt durch Zusetzen von 2,88 ml 2,5%iger Linolensäure in Ethanol und 9 ml 40 mmol Phosphatpuffer (pH 7,0) zu 120 ml Ethanol. Diese Vergleichslösung wurde im Dunkeln bei 40°C gehalten.

Auch wurden Probenlösungen zubereitet durch Zusetzen von 70 ml 75%igem Ethanol, 0,1 ml 30%igem Ammoniumthiocyanat und 0,1 ml jeder Probe, zu 0,1 ml der Vergleichslösung.

Nach 3 Minuten wurde die Absorption bei 50 nm unter Verwendung eines UV-Spektrophotometers gemessen. Geringere Absorptionswerte bedeuten eine höhere oxidationshemmende Wirkung. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 gezeigt.

Tabelle 1

Probe	Experim. Beispiel 2-1	Experim. Beispiel 2-2
	Farbänderung DPPH	Absorption (50nm)
Vergleich (*)	braun	0,17
Vitamin E-Derivat aus Beispiel 4	braun	0,33
Polymere amphiphile Vesikel aus Beispiel 11	braun	0,45
Vitamin E-Derivat aus Beispiel 5	braun	0,27
Polymere amphiphile Vesikel aus Beispiel 12	braun	0,41
Vitamin E	braun	0,25
Vitamin E-Acetat	keine Farbänderung	0,45
Sojabohnen-Lecithin	keine Farbänderung	0,61
Dipalmitoylphosphatidylcholin	keine Farbänderung	0,44

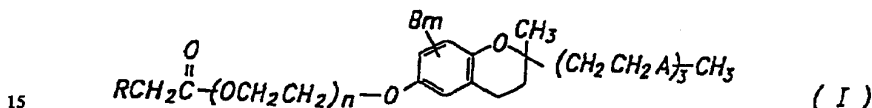
(\*) Für Experiment 2-1 war der Vergleich DPPH-Lösung ohne Probe.

Wie in Tabelle 1 zu sehen, zeigen die erfindungsgemäßen Vitamin E-Derivate eine oxidationshemmende Wirkung, die derjenigen von Vitamin E vergleichbar ist. Auch zeigen ihre polymeren amphiphilen Vesikel eine oxidationshemmende Wirkung, die geringfügig geringer ist als die von Vitamin E, aber höher als die des Vergleichswerts.

- Es ist also auch vorteilhaft möglich, die bekannten Stoffe und Vesikel durch die erfindungsgemäß bereitgestellten Stoffe und Vesikel zu ersetzen, insbesondere als Wirkstoff oder als Hilfsstoff in kosmetischen und medizinischen Salben, Ölen und Haut- bzw. Haarpflegemitteln.

#### Patentansprüche

1. Nichtionische Vitamin E- oder polyethoxylierte Vitamin E-Derivate, dargestellt durch die folgende Formel (I):



bei der

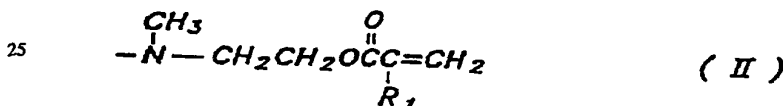
n eine ganze Zahl von 0 bis 30, einschließlich, ist;

A -CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)- oder -CH=C(CH<sub>3</sub>)- ist;

B -CH<sub>3</sub> an der 5-, 7- oder 8- Position ist;

m 1, 2 oder 3 ist; und

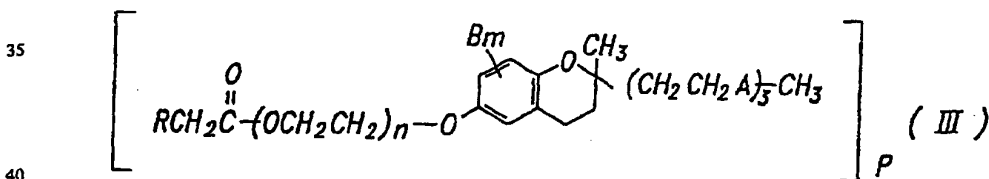
R ein Acrylat- oder Methacrylat-Derivatrest ist, dargestellt durch die folgende Formel (II):



bei der

R<sub>1</sub> H oder CH<sub>3</sub> ist.

2. Polymeres amphiphiles Vesikel, dargestellt durch die folgende Formel (III) und hergestellt durch eine Polymerisation von nichtionischen Vitamin E- oder polyethoxylierten Vitamin E-Derivaten gemäß Anspruch 1:



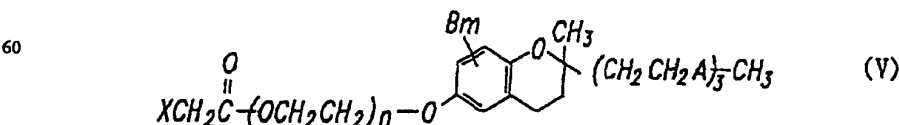
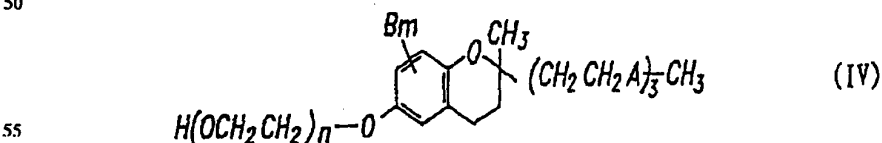
bei der

n, A, B, m und R dieselbe Bedeutung haben wie in Anspruch 1 definiert; und

P den Polymerisationsgrad angibt, dargestellt durch eine ganze Zahl zwischen 10 und 1000.

3. Verfahren zur Herstellung von nichtionischen Vitamin E- oder polyethoxylierten Vitamin E-Derivaten nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es die folgenden Schritte umfaßt:

(a) Umsetzen von Vitamin E- oder polyethoxylierten Vitamin E-Derivaten, dargestellt durch die folgende Formel (IV), mit Halogenessigsäure oder Halogenessigsäureanhydrid zu Vitamin E-Halogenacetat- oder polyethoxylierten Vitamin E-Halogenacetat-Derivaten, dargestellt durch die folgende Formel (V):



bei der

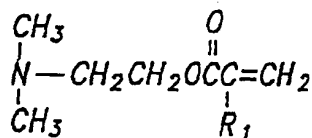
A, B n und m dieselbe Bedeutung haben wie in Anspruch 1 definiert; und

X F, Cl, Br oder I ist; und

(b) Umsetzen der Vitamin E-Halogenacetat- oder polyethoxylierten Vitamin E-Halogenacetat-Derivate der



Formel (V) aus Schritt (a) mit Acrylat- oder Methacrylat Derivaten, dargestellt durch die folgende Formel (VI), in einem Molverhältnis von 1 : 1,5 oder darüber in einem aprotischen Lösungsmittel, bei einer Temperatur zwischen 100°C und 200°C:



( VI )

bei der

R<sub>1</sub> dieselbe Bedeutung hat wie in Anspruch 1 definiert.

4. Verfahren nach Anspruch 3, bei dem das Vitamin E ausgewählt ist aus einer aus synthetischem Vitamin E und natürlichem Vitamin E bestehenden Gruppe.
5. Verfahren nach Anspruch 4, bei dem das synthetische Vitamin E ausgewählt ist aus einer aus dl- $\alpha$ -Tocopherol, dl- $\beta$ -Tocopherol, dl- $\gamma$ -Tocopherol und dl- $\delta$ -Tocopherol bestehenden Gruppe.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 5, bei dem das aprotische Lösungsmittel in Schritt (b) ausgewählt ist aus einer aus Dioxan, Dimethylformamid und Tetrahydrofuran bestehenden Gruppe.
7. Verwendung des nichtionischen Vitamin E- oder polyethoxalierten Vitamin E-Derivats nach Anspruch 1 als medizinischer Wirkstoff.
8. Verwendung des nichtionischen Vitamin E- oder polyethoxalierten Vitamin E-Derivats nach Anspruch 1 als kosmetischer Wirkstoff.
9. Verwendung des nichtionischen Vitamin E- oder polyethoxalierten Vitamin E-Derivats nach Anspruch 1 als medizinischer Hilfsstoff.
10. Verwendung des nichtionischen Vitamin E- oder polyethoxalierten Vitamin E-Derivats nach Anspruch 1 als kosmetischer Hilfsstoff.
11. Verwendung des polymeren amphiphilen Vesikels nach Anspruch 2 als medizinischer Wirkstoff.
12. Verwendung des polymeren amphiphilen Vesikels nach Anspruch 2 als kosmetischer Wirkstoff.
13. Verwendung des polymeren amphiphilen Vesikels nach Anspruch 2 als medizinischer Hilfsstoff.
14. Verwendung des polymeren amphiphilen Vesikels nach Anspruch 2 als kosmetischer Hilfsstoff.

- Leerseite -